



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2019

---

## **Maligne Tumoren des Genitaltrakts: Zyklus-assoziierte gynäkologische Erkrankungen als Ursprung?**

Pape, Janna ; Fink, Daniel ; Samartzis, Eleftherios Pierre

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-181584>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Pape, Janna; Fink, Daniel; Samartzis, Eleftherios Pierre (2019). Maligne Tumoren des Genitaltrakts: Zyklus-assoziierte gynäkologische Erkrankungen als Ursprung? Leading Opinions. Hämatologie Onkologie:6-8.



## Maligne Tumoren des Genitaltrakts

# Zyklus-assoziierte gynäkologische Erkrankungen als Ursprung?

Endometriose, eine benigne entzündliche gynäkologische Erkrankung, welche sich als das Vorliegen von Endometrium ausserhalb des Uterus definiert und ca. 10–15 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter betrifft, kann sehr selten einer malignen Transformation unterliegen, wobei hier Mutationen im Tumorsuppressorgen «AT-Rich Interaction Domain 1A» (*ARID1A*) eine zentrale Rolle spielen. Das Lebenszeitrisko für eine von Endometriose betroffene Frau, im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ist insgesamt nur geringgradig erhöht.

Die genaue Pathogenese der primären epithelialen Ovarial-, Peritoneal- und Tubenkarzinome war lange unklar. Seit ungefähr 10–15 Jahren verdichten sich die Hinweise, dass die meisten high-grade serösen Ovarialkarzinome nicht aus den Ovarien selbst, sondern aus dem Tuben-Epithel in den Fimbrienenden über diverse Zwischenschritte wie der *p53*-Mutation entstehen (sogenannte Typ-2-Ovarialkarzinome). Hierbei entstehen Vorläuferläsionen im Fimbrienende der Tuben, die sogenannten STIC («serous tubal intraepithelial carcinomas»)-Läsionen, welche auf das Ovar übergehen und dort zum high-grade serösen Ovarialkarzinom führen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass high-grade seröse Ovarial-, Peritoneal- und Tubenkarzinome eine sehr ähnliche Pathogenese haben, was durch histopathologische und molekularbiologische Studien unterstützt wird.<sup>1, 2</sup>

Sogenannte Typ-1-Ovarialkarzinome scheinen dagegen eine andere Pathogenese zu haben. Häufig findet sich hier ein Zusammenhang mit Endometriose, einer gutartigen entzündlichen zyklus-assoziierten gynäkologischen Erkrankung. Es handelt sich hierbei um eine sehr häufige Erkrankung, tatsächlich findet sich eine Endometriose bei 10–15 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Mutationen (z.B. im Gen *ARID1A*) in der als per se gutartig definierten Endometriose könnten dabei eine Rolle für die Entwicklung von endometrioiden und klarzelligen Ovarialkarzinomen spielen, wie sich in molekularpathologischen Untersuchungen zeigte.<sup>3–10</sup>

Eine weitere gutartige entzündliche gynäkologische Erkrankung ist die Endosalpingiose, d.h. analog zur Endometriose das Vorliegen von Tubenepithel ausserhalb

## KEYPOINTS

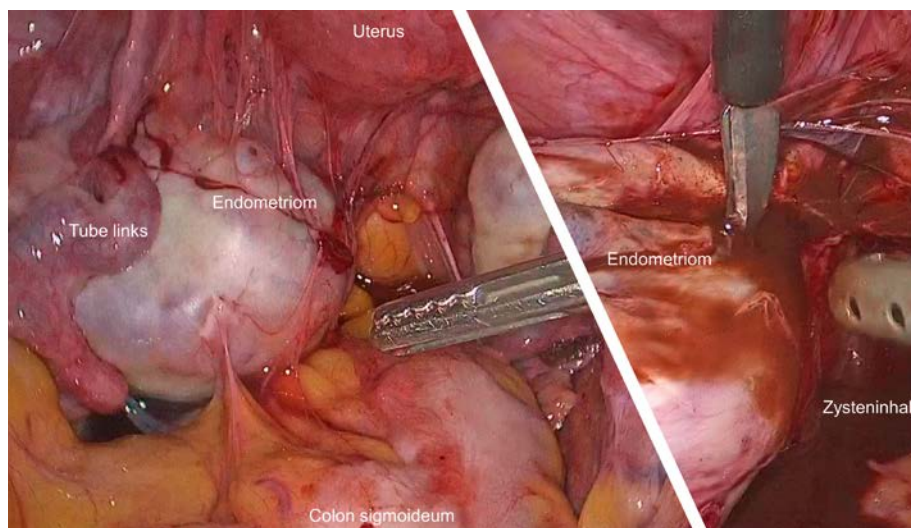
- Die Endometriose, d.h. das Vorliegen von ektopem Endometrium ausserhalb der Gebärmutter, ist eine gutartige entzündliche Erkrankung, welche ca. 10–15 % aller Frauen im reproduktiven Alter betrifft.
- Nur sehr selten kann es insbesondere bei ovarieller Endometriose zu einer malignen Entartung mit der Entwicklung eines hellzelligen (klarzelligen) oder endometrioiden Ovarialkarzinoms kommen. Hierbei spielen u.a. Mutationen im Tumorsuppressor-Gen *ARID1A* eine Schlüsselrolle.
- Die Rolle der Endosalpingiose, d.h. des Vorliegens von Tubenschleimhaut ausserhalb der Tube, ist bisher kaum erforscht.
- Endometriose-assoziierte Ovarialkarzinome werden aufgrund der Begleitsymptomatik häufig in frühen Stadien diagnostiziert und haben dann eine relativ gute Prognose.
- In fortgeschrittenen Stadien haben aber insbesondere die klarzelligen Ovarialkarzinome eine sehr schlechte Prognose, dies auch aufgrund der häufig früh auftretenden Platinresistenz.

Vorgängerklassifikation	Subtyp Ovarialkarzinom / Borderline-Tumor
Seröses tubäres intraepitheliales Karzinom (STIC)	High-grade seröses Ovarialkarzinom (HGSOC)
Seröser Borderline-Tumor (BOT)	Low-grade seröses Ovarialkarzinom (LGSOC)
Endometriose	Klarzelliges Ovarialkarzinom (CCOC) / endometrioides Ovarialkarzinom / LGSOC (nur epidemiologisch gezeigt)
Endosalpingiose?	Nicht untersucht

Tab. 1: Vermutete Vorgängerklassifikation der histologischen Subtypen von Ovarialkarzinomen

der Innenfläche der Salpingen, dessen Pathogenese und Bedeutung bisher kaum untersucht ist.<sup>11–13</sup>

Tabelle 1 gibt einen Überblick über potenzielle Vorgängerklassifikationen verschiedener Ovarialkarzinom-Subtypen.



**Abb. 1:** Endometriom. Das Endometriom, im vorliegenden Beispiel im linken Ovar gelegen, wird aufgrund des häufig dickbräunlichen Inhalts auch Schokoladenzyste genannt. Es handelt sich um einen häufigen gutartigen Befund von gynäkologischen Laparoskopien, welcher operativ unter Erhaltung des Ovars durch Zystenexzision oder -fenestration und Lasertherapie behandelt wird

### Endometriose-assoziierte Ovarialkarzinome

Endometriose ist eine häufige entzündliche Erkrankung, welche ca. 10–15 % aller Frauen betrifft. Die Dysmenorrhö ist mit 64 % das führende Leitsymptom bei Patientinnen mit symptomatischer Endometriose. Daneben treten häufig auch Dyspareunie, Dyschezie, chronische Unterbauchschmerzen und/oder Infertilität auf.<sup>14</sup>

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Symptomatik und Ausprägung wird die Erkrankung manchmal auch als «Chamäleon der Gynäkologie» bezeichnet. Die Dunkelziffer ist hoch, da eine Endometriose häufig nicht oder erst nach vielen Jahren des Vorliegens einer unklaren Schmerzproblematik erkannt wird. Auch findet sich Endometriose häufig als Zufallsbefund in diagnostischen Laparoskopien bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch. Ein charakteristischer Befund, welcher zumeist transvaginalsonografisch schon festgestellt werden kann, ist das Endometriom, eine ovarielle Endome-

triosezyste, welche wegen des typischen schokoladeartigen Inhaltes auch unter dem Namen «Schokoladenzyste» bekannt ist (Abb. 1).

Das Lebenszeitrisiko für ein Ovarialkarzinom beträgt für eine an Endometriose erkrankte Frau ca. 1,8 % und ist somit im Vergleich zur Gesamtpopulation (ca. 1,3 %) nur leicht erhöht, wobei die Ovarien in 79 % der Fälle den primären Erkrankungsort darstellen.<sup>15</sup> Die häufigsten bösartigen Tumoren sind hierbei das endometrioides sowie das klarzellige Ovarialkarzinom (Abb. 2), welche zusammen ca. 15 % aller epithelialen Ovarialkarzinome in westlichen Ländern ausmachen. Insbesondere besteht beim klarzelligen Ovarialkarzinom eine grosse geografische Varianz, wobei sie in Europa und Nordamerika 4–8 % und in Asien bis zu 25 % der epithelialen Ovarialkarzinome umfassen. Sind diese Karzinome bei Diagnosestellung auf die Ovarien beschränkt, so ist die Prognose relativ günstig. Insbesondere klarzellige Karzinome haben in fortgeschrittenen Stadien jedoch eine schlechte Prognose, was sich

unter anderem aus der relativ häufigen Resistenz gegenüber platinhaltigen Chemotherapien erklärt.<sup>16</sup>

Sampson beschrieb 1925 als Erster die maligne Entartung einer Ovarialendometriose in ein endometrioides Ovarialkarzinom.<sup>17</sup> Drei Kriterien für die Diagnose wurden von ihm vorgeschlagen: Koexistenz von Neoplasma und gutartigem Endometriosegewebe, ein histologisch endometriales Erscheinungsbild sowie das Fehlen eines anderen Primärtumors. Der Nachweis einer dysplastischen Phase als viertes Kriterium wurde später durch Scott<sup>18</sup> ergänzt.

In einer gepoolten Fall-Kontroll-Studie<sup>19</sup> von Frauen mit Endometriose (n = 64 492) zeigte sich eine leicht erhöhte Inzidenzrate für Ovarialkarzinome mit einer Odds-Ratio von 1,43, wobei Frauen mit langjähriger Endometriose ein etwas größeres Risiko aufwiesen (Verhältnis 2,23). Zu den möglichen Risikofaktoren für eine maligne Transformation zählen eine lang anhaltende und früh diagnostizierte Endometriose, Infertilität und/oder Sterilitätsbehandlung, wobei die Zusammenhänge aufgrund der erwähnten hohen Dunkelziffer für das Vorliegen einer Endometriose mit Vorsicht zu werten sind.

Gemeinsame molekulargenetische Veränderungen zwischen Endometriose und hellzelligen sowie endometrioiden Ovarialkarzinomen unterstützen die Hypothese der Endometriose als Vorläuferläsion. Mehrere Mutationen wurden in den letzten Jahren mittels umfassender Genomsequenzierung untersucht: Die häufigsten Mutationen bei den hellzelligen und endometrioiden Ovarialkarzinomen sind *ARID1A*-Mutationen (bis zu 60 %) und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/AKT-Alterationen (30–50 %).<sup>3–10</sup> Eine Untergruppe von niedriggradigen endometrioiden Adenokarzinomen scheint sich darüber hinaus über Catenin-Beta-1 (*CTNNB1*)- und «Phosphatase and Tensin homolog» (*PTEN*)-Mutationen in der ovariellen Endometriose zu entwickeln.<sup>20, 21</sup>

## Bedeutung der Endosalpingiose

Die Endosalpingiose als mögliche Vorläuferläsion für gewisse ovarielle und peritoneale (Borderline-) Tumoren wurde noch nicht ausreichend untersucht. Papilläre tubare Hyperplasien (PTH), welche sich bei chronischen Entzündungen ausbilden, könnten die Grundlage der Endosalpingiose darstellen. Histologisch ähnelt sie Tubengewebe und ist insbesondere durch Verkalkungen (Psammomkörper) charakterisiert. Das histologische Erscheinungsbild der PTH ähnelt atypischen proliferativen serösen Tumoren (APST) sowie nicht invasiven Implants. Eine mögliche Theorie ist, dass solche Implants u. a. auf dem Boden einer Endosalpingiose entstehen könnten. Die Identifizierung von identischen *KRAS*-Mutationen in serösen Borderline-Tumoren und PTH könnte diese Hypothese noch weiter unterstützen, wobei zum sicheren Nachweis eines pathogenetischen Zusammenhangs ausgedehnte molekularpathologische Untersuchungen zurzeit nicht vorliegen.<sup>22, 23</sup>

## Ausblick

Insgesamt sind Endometriose-assoziierte Ovarialkarzinome sehr selten, so dass Frauen mit Endometriose nur ein minimal höheres Risiko haben, im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, als Frauen ohne Endometriose. Ein besseres Verständnis der Pathogenese Endometriose-assoziiierter Ovarialkarzinome mit Charakterisierung genotypischer Mutationsmuster könnte jedoch helfen, an Endometriose erkrankte Patientinnen mit erhöhtem Risiko für eine spätere Entwicklung eines Endometriose-assoziierten Ovarialkarzinoms zu identifizieren. Zudem kann die Identifizierung spezifischer molekularer Mechanismen hilfreich sein, um für diese Ovarialkarzinom-Subtypen potenziell neue zielgerichtete Therapieformen zu entwickeln.<sup>24</sup>

Autoren:

Dr. med. Janna Pape

Prof. Dr. med. Daniel Fink

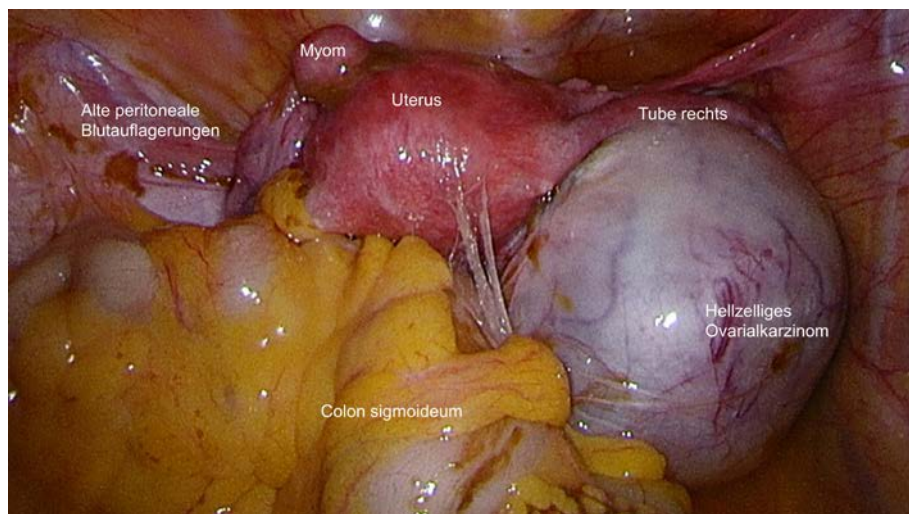
Dr. med. Eleftherios Pierre Samartzis

Klinik für Gynäkologie

Universitätsspital Zürich

E-Mail: Eleftherios.Samartzis@usz.ch

■1512



**Abb. 2:** Hellzelliges Ovarialkarzinom. Intraoperativer Situs eines hellzelligen Ovarialkarzinoms rechts, entstanden auf dem Boden einer Endometriose bzw. im Inneren eines Endometrioms. Der Befund ist makroskopisch manchmal nur schwer von einem Endometrium oder anderen gutartigen Ovarialtumoren zu unterscheiden, insbesondere aufgrund des meist zystischen Aspekts im Frühstadium. Entscheidend für das operative Vorgehen (hier die primäre Adnexektomie) sind die klinischen Informationen und präoperativen Abklärungen, insbesondere die Beurteilung durch einen erfahrenen Untersucher in der Transvaginalsonografie. Pfeilmarkierung: diverse peritoneale Endometrioseherde und alte Blutauflagerungen

## Literatur:

**1** Kurman RJ & Shih le M: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 433-43 **2** Kurman RJ & Shih le M: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42(7): 918-31 **3** Wiegand KC et al.: ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363(16): 1532-43 **4** Jones S et al.: Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330(6001): 228-31 **5** Samartzis EP et al.: Loss of ARID1A/BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol* 2012; 25(6): 885-92 **6** Xiao W et al.: Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(7): 642-50 **7** Samartzis EP et al.: ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 18824-49 **8** Wu RC et al.: The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biol Ther* 2014; 15(6): 655-64 **9** Samartzis EP et al.: Loss of ARID1A expression sensitizes cancer cells to PI3K- and AKT-inhibition. *Oncotarget* 2014; 5(14): 5295-303 **10** Chandler RL et al.: Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. *Nat Commun* 2015; 6: 6118 **11** Kurman RJ et al.: Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(11): 1605-14 **12** Es-selen KM et al.: Endosalpingiosis as it relates to tubal, ovarian and serous neoplastic tissues: an immunohistochemical study of tubal and Mullerian antigens. *Gynecol Oncol* 2014; 132(2): 316-21 **13** Vang R et al.: Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013; 62(1): 44-58 **14** Bulun SE: Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 268-79 **15** Wei

JJ et al.: Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30(6): 553-68 **16** Anglesio MS et al.: Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24<sup>th</sup>, 2010. *Gynecol Oncol* 2011; 121(2): 407-15 **17** Sampson JA: Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10(1): 1-72 **18** Scott RB: Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2(3): 283-9 **19** Melin A et al.: Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21(5): 1237-42 **20** Gadducci A et al.: New insights on the pathogenesis of ovarian carcinoma: molecular basis and clinical implications. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(8): 582-6 **21** Prat J et al.: Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018; 80: 11-27 **22** Robey SS & Silva EG: Epithelial hyperplasia of the fallopian tube. Its association with serous borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8(3): 214-20 **23** Laury AR et al.: Fallopian tube correlates of ovarian serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(12): 1759-65 **24** Oda K et al.: Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management. *Gynecol Oncol* 2018; 151(2): 381-9